



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **10 DEC. 2003**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : (1) 42.94.52.52 Télécopie : (1) 42.93.59.30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **26 FEV 1999**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9902398**
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**
DATE DE DÉPÔT **26 FEV. 1999**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

S.C.A.F.
Service brevets et marques
42 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

À l'attention de **M. BOURGOUIN**
n° du pouvoir permanent **LC 041** références du correspondant **RS CAS 271** téléphone **01 44 30 43 56**

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ demande initiale
☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n° date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Nouveaux analogues optiquement purs de la camptothécine et leurs procédés de préparation

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN **3.08.1.9.7.1.8.5** code APE-NAF **7.4.1.J**

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

**SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)**

Forme juridique

Société Anonyme

Nationalité (s) *Française*

Adresse (s) complète (s)

51/53 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

A. BOURGOUIN, mandataire

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

N° d'enregistrement national

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur):

9902398

Titre de l'invention : Nouveaux analogues optiquement purs de la camptothécine
et leurs procédés de préparation

Le (s) soussigné (s) SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)
51/53 rue du Docteur Blanche - 75016 PARIS (FRANCE)

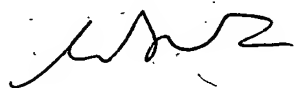
d' signe (nt) en tant qu'inventeur (s) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom
patronymique) :

- 1) LAVERGNE Olivier
6 rue des Anglais
91300 MASSY
FRANCE
- 2) BIGG Dennis
72 rue des Bénédictines
91190 GIF-SUR-YVETTE
FRANCE
- 3) LANCO Christophe
44 rue Lebrun
91410 DOURDAN
FRANCE
- 4) ROLLAND Alain
10 rue des Piverts
91120 PALAISEAU
FRANCE

donnée

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient
(société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire



A. BOURGOUIN, mandataire

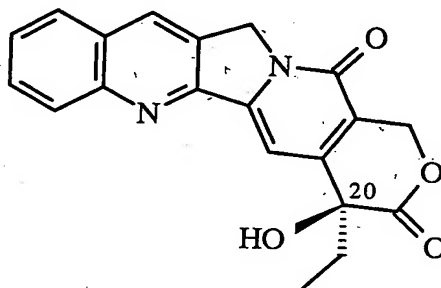
Le 25 Février 1999

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
2, 22				30 juillet 99	AMH - 9 AOUT 1999

Nouveaux analogues optiquement purs de la camptothécine
et leurs procédés de préparation

La camptothécine est un composé naturel qui a été isolé pour la première fois des feuilles et de l'écorce de la plante chinoise appelée *camptotheca acuminata* (voir Wall et ses collaborateurs, J. Amer. Chem. Soc. 88:3888 (1966)). La camptothécine est un composé pentacyclique constitué d'un fragment indolizino[1,2-b]quinoléine fusionné avec une α -hydroxylactone à six chaînons. Le carbone en position 20, qui porte le groupe α -hydroxy, est asymétrique et confère à la molécule un pouvoir rotatoire. La forme naturelle de la camptothécine possède la configuration absolue "S" au carbone 20 et répond à la formule suivante :

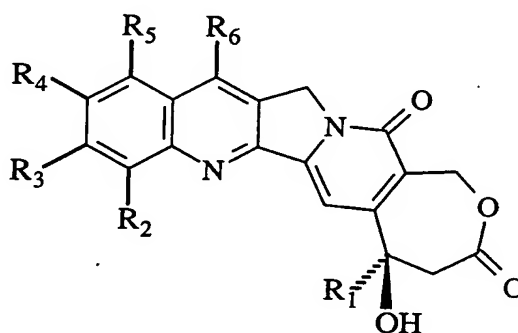


La camptothécine présente une activité anti-proliférative dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, comprenant les lignées cellulaires de tumeurs humaines du colon, du poumon et du sein (Suffness, M. et collaborateurs : The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Bross, A., ed., Vol. 25, p. 73 (Academic Press, 1985)). On suggère que l'activité anti-proliférative de la camptothécine est en relation avec son activité inhibitrice de la topoisomérase I de l'ADN.

Il avait été indiqué que l' α -hydroxylactone était une exigence absolue à la fois pour l'activité *in vivo* et *in vitro* de la camptothécine (Camptothecins : New Anticancer Agents, Putmesil, M., et ses collaborateurs, ed., p. 27 (CRC Press, 1995) ; Wall, M. et ses collaborateurs, Cancer Res. 55:753 (1995); Hertzberg et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 32:715 (1982) et Crow et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 35:4160 (1992)). La demanderesse a par la suite mis au point une nouvelle classe d'analogues de la camptothécine, dans lesquels une β -hydroxylactone remplace l' α -hydroxylactone naturelle de la camptothécine (cf. les demandes de brevet WO 97/00876, WO 98/28304 et WO 98/28305).

La présente demande a pour objet une nouvelle famille d'analogues β -hydroxylactoniques de la camptothécine de formule générale (I) décrite plus loin. Elle a aussi pour objet des nouveaux analogues β -hydroxylactoniques de la camptothécine dont l'activité biologique, exprimée par exemple en termes de concentrations inhibitrices de la prolifération de colonies cellulaires tumorales, est, de façon inattendue, supérieure à l'activité des composés déjà connus. Enfin, elle a pour objet les composés précédemment cités à titre de médicaments, leur utilisation pour fabriquer des médicaments ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant.

L'invention concerne tout d'abord les composés de formule générale (I)



(I)

dans laquelle

R_1 représente un radical alkyle inférieur ;

R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;

R_6 représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur ou $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$, ou encore un radical aryle, ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le groupe aryle, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;

R_7, R_8 et R_9 représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

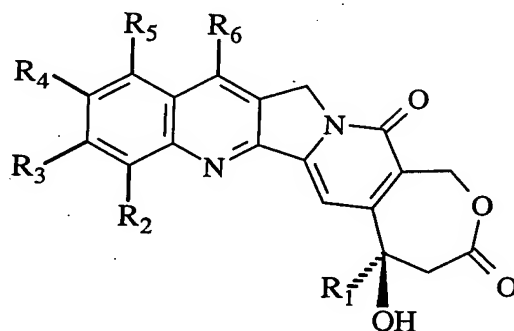
m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

étant entendu que lorsque R_3 et R_4 représentent deux atomes de fluor ou deux atomes d'hydrogène, R_6 ne représente pas H ;

ou les sels de ces derniers.

Par radical alkyle inférieur, on entend dans la présente demande un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Le terme cycloalkyle désigne un cycle de 3 à 7 carbones, comme par exemple les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. Le terme aryle désigne un composé hydrocarboné mono-, di ou tricyclique avec au moins un cycle aromatique, chaque cycle contenant au maximum 7 chaînons, comme par exemple phényle, naphthyle, anthracyle, biphényle ou indényle. Le terme halo signifie chloro, bromo, iodo ou fluoro. Les termes cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur et aryle alkyle inférieur font référence à des radicaux dans lesquels la chaîne alkyle peut être linéaire ou ramifiée et compter de 1 à 6 atomes de carbone.

L'invention concerne en particulier les composés de formule générale (II)

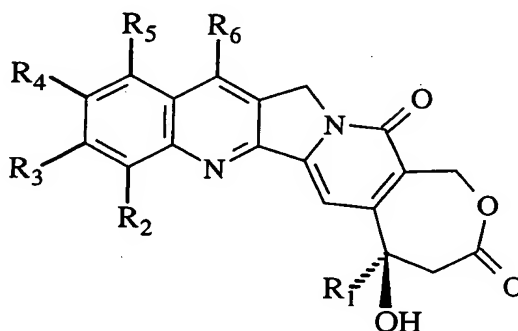


(II)

dans laquelle

- R₁ représente un radical alkyle inférieur ;
 - R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;
 - R₆ représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro ou (CH₂)_mSiR₇R₈R₉, ou encore un radical aryle, ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le groupe aryle, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;
 - R₇, R₈ et R₉ représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;
 - m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;
- étant entendu que lorsque R₂ représente H, R₆ représente un radical (CH₂)_mSiR₇R₈R₉ ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 7 à 12 atomes de carbone ;
- ou les sels de ces derniers.

L'invention concerne de façon plus particulière les composés de formule générale (III)



(III)

dans laquelle

- R₁ représente un radical alkyle inférieur ;
- 5 R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;
- R₆ représente (CH₂)_mSiR₇R₈R₉ ;
- R₇, R₈ et R₉ représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;
- 10 ou les sels de ces derniers.

Des composés particulièrement préférés pour l'invention sont ceux pour lesquels R₁ représente un radical éthyle, ainsi que ceux pour lesquels R₃ représente un atome halogène et en particulier un atome de fluor.

L'invention concerne en particulier les composés suivants décrits dans les exemples :

- 15 - (5R)-5-éthyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-8-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5R)-12-benzyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5,12-diéthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-12-cyclohexyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(4-méthylphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-10-chloro-5-éthyl-12-(2-fluorophényl)-5-hydroxy-12-(4-méthylphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-benzyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5R)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5R)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5R)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-15 1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 30

- (5R)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5R)-12-décyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

5 - (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

ou les sels de ces derniers.

10 L'invention concerne de façon plus particulière les composés suivants :

- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5,12-diéthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

15 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

20 - (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

25 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

5 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

ou les sels de ces derniers.

L'invention concerne tout particulièrement les composés suivants :

10 - (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

15 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

20 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

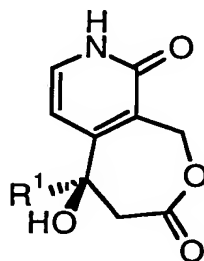
- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

25 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

ou les sels de ces derniers.

L'invention concerne d'autre part un intermédiaire-clé pour la synthèse des composés de formule générale (I), à savoir un produit de formule générale

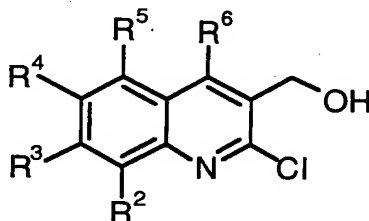


M

- 5 dans laquelle R₁ a la signification indiquée ci-dessus. De préférence, R₁ représente un radical éthyle.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés de la façon suivante :

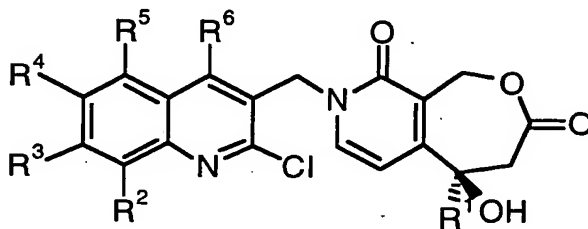
- on couple le composé de formule M avec un composé de formule



N

10

dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, pour donner le composé de formule



O

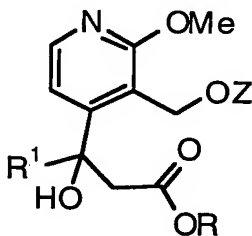
- 15 dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus.

- le composé O est ensuite cyclisé pour donner le composé de formule (I).

- La formation des composés **O** à partir des composés de formules générales **M** et **N** s'effectue par un traitement connu de l'homme de l'art sous le nom de réaction de Mitsunobu (se référer à Mitsunobu, O. et coll. *Synthesis*, p.1 (1981)). Il s'agit de déplacer la fonction hydroxyle du composé **N** par un nucléophile tel que le composé **M**, ou un dérivé déprotoné de ce dernier, par un traitement avec une phosphine, par exemple la triphénylphosphine, et un dérivé azodicarboxylate, par exemple l'azodicarboxylate de diéthyle ou de diisopropyle, dans un solvant aprotique tel que, par exemple, le tétrahydrofurane ou le *N,N*-diméthylformamide. La cyclisation des composés **O** pour donner les composés de formule (**I**) s'effectue de préférence en présence d'un catalyseur palladié (par exemple le diacétate de palladium) dans des conditions basiques (fournies par exemple par un acétate alcalin éventuellement combiné à un agent de transfert de phase tel que par exemple le bromure de tétrabutylammonium), dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile ou le *N,N*-diméthylformamide, à une température comprise entre 50° C et 120° C (R. Grigg et coll., *Tetrahedron* 46, p. 4003 (1990)).
- 15 L'invention offre également, à titre de produit industriel nouveau, un composé de formule générale **M** tel que défini précédemment. Ce produit peut être utilisé pour la fabrication de médicaments.

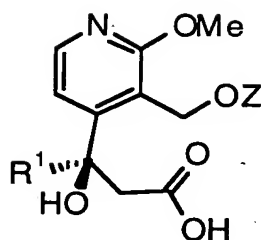
Le composé de formule **M** est préparé selon un procédé nouveau faisant partie de l'invention et constitué des étapes successives suivantes :

- 20 - un ester racémique représenté ci-dessous



- dans laquelle R₁ a la signification indiquée ci-dessus, R est un alkyle inférieur et Z un groupement protecteur de la fonction alcool (pour sa préparation, se référer notamment à la demande de brevet WO 97/00876) est transformé en l'acide carboxylique correspondant ;
- 25

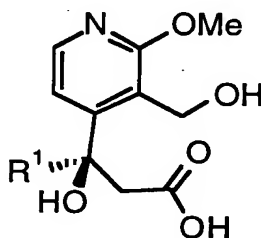
- on soumet ensuite ce composé à une opération de séparation des énantiomères, connue de l'homme de l'art sous le nom de résolution (cf Jacques, et coll., "*Enantiomers, Racemates and Resolution*", 2nd edition, Wiley, New-York, 1991), et permettant l'obtention du composé énantiomériquement enrichi de formule générale



A

dans laquelle R_1 et Z ont la signification indiquée ci-dessus ;

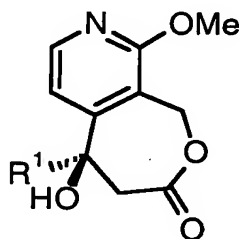
- 5 - la fonction alcool du composé de formule générale A est ensuite déprotégée pour donner le produit de formule générale



B

dans laquelle R_1 a la signification indiquée ci-dessus ,

- 10 - on cyclise ensuite le composé de formule générale B pour obtenir le composé de formule générale



C

dans laquelle R_1 a la signification indiquée ci-dessus ,

- 15 - enfin, on transforme le groupement méthoxy du composé de formule générale C en carbonyle pour obtenir un composé de formule générale

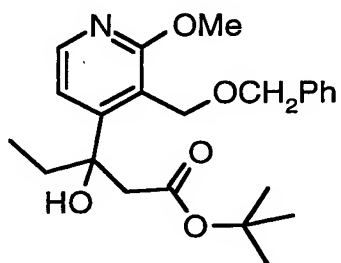


M

dans laquelle R₁ a la signification indiquée ci-dessus.

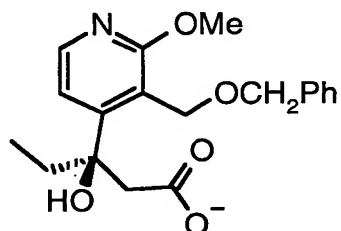
Dans le cas particulier où R₁ représente un groupe éthyle, R représente un *tert*-butyl et Z représente un groupe benzyle, le composé de formule M est synthétisé selon le procédé constitué des étapes successives suivantes :

- l'ester *t*-butylique racémique représenté ci-dessous (pour sa préparation, se référer notamment à la demande de brevet WO 97/00876)

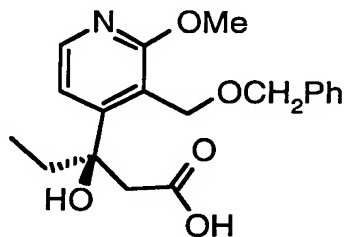


est traité par de l'acide trifluoroacétique durant 18 h à température ambiante pour donner l'acide carboxylique correspondant ;

- on chauffe dans de l'alcool isopropylique le sel de quinidine de l'acide 3-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoïque à une température supérieure à 30°C, et de préférence de 50 °C environ, avant de laisser refroidir le milieu réactionnel jusqu'à température ambiante, de sorte que le sel de l'énantiomère (+) de l'acide 3-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoïque cristallise tandis que le sel de l'isomère (-), dont l'anion est représenté ci-dessous, reste en solution



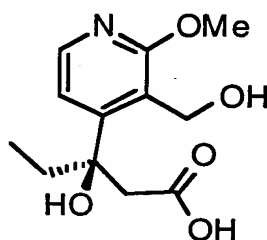
- la solution dans l'alcool isopropylique du sel de l'énantiomère (-) de l'acide 3-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoïque est concentrée et traitée à l'acide chlorhydrique pour donner le composé de formule



5

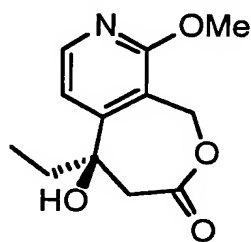
A'

- le composé A' est ensuite mis en contact avec du palladium en présence d'une source d'hydrogène pour donner le produit débenzylé de formule



B'

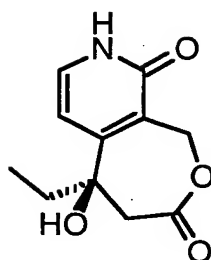
10 - on cyclise ensuite le composé de formule B' pour obtenir le composé de formule



C'

- enfin, on transforme le groupement méthoxy du composé de formule C' en carbonyle, pour obtenir la (+)-5-éthyl-5-hydroxy-1,3,4,5,8,9-hexahydrooxépino[3,4-c]pyridin-3,9-dione (ou (+)-EHHOPD) représentée ci-après.

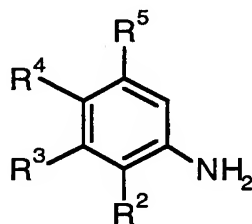
15



(+)-EHHOPD

Pour le procédé décrit ci-dessus, la réaction conduisant du composé de formule A' au composé de formule B' se fera de préférence dans du méthanol, et de préférence en chauffant le milieu réactionnel à 40 °C environ après l'addition de formiate d'ammonium. La cyclisation du composé de formule B' pour donner le composé C' pourra s'effectuer dans du THF, de préférence à une température de 50 °C environ, tandis qu'on travaillera de préférence à température ambiante avec l'acétonitrile comme solvant dans la réaction conduisant du composé de formule C' au (+)-EHHOPD.

- 10 Les composés de formule N, dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène et R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'anilines de formule

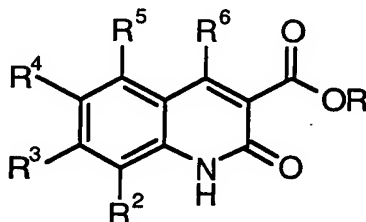


P

- 15 laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, selon le procédé suivant: une aniline de formule P est N-acétylée par traitement avec un agent acétylant tel que par exemple l'anhydride acétique. L'acétanilide ainsi obtenu est traité à une température comprise entre 50 °C et 100 °C, de préférence environ 75 °C, par un réactif connu de l'homme de l'art sous le nom de réactif de Vilsmeier (obtenu par l'action de l'oxychlorure de phosphoryle sur la N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0 °C et 10 °C) pour donner le 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhyde correspondant (se référer, par exemple à Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.1520 (1981); Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.2509 (1981); et Nakasimhan et coll. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, p.4431 (1990)). Cet intermédiaire est
- 25 facilement réduit en le quinolylméthanol correspondant de formule N, dans des

conditions classiques connues de l'homme de l'art telles que le traitement dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol) par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0 °C et 40 °C.

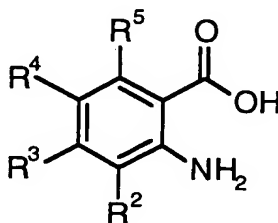
Les composés de formule N dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent aussi être obtenus à partir de quinolones carboxylées de formule



Q

dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, selon le procédé suivant : une quinolone de formule Q est chlorée pour donner la chloroquinoléine correspondante dont la fonction carboxylée est réduite pour donner le composé de formule générale N. La chloration peut être effectuée avec un oxyde de chlorophosphine tel que l'oxychlorure de phosphore ou l'oxyde de chlorodiphénylphosphine, purs ou en présence d'un cosolvant aprotique inerte tel que le toluène ou le chloroforme, à une température comprise entre 50 °C et 120 °C. La chloration s'effectue de préférence avec un excès d'oxychlorure de phosphore à 80 °C. La réduction peut être effectuée avec un hydrure d'aluminium dans un solvant aprotique tel que l'éther diéthylique, l'oxyde de *tert*-butylméthyle, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, le chloroforme, le trichloroéthane ou le toluène, à une température comprise entre 0 °C et 50 °C. La réduction s'effectue de préférence avec de l'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane à température ambiante.

Les composés de formule Q, dans laquelle R₆ est un atome d'hydrogène et R₂, R₃, R₄ et R₅ ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'acides anthraniliques de formule



R

dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène et R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, selon le procédé suivant : un acide de formule **R** est réduit pour donner l'alcool benzylique correspondant. La fonction alcoolique de l'intermédiaire ainsi obtenu est protégée sélectivement afin de laisser la fonction amine intacte. L'aniline

5 résultante est acylée avec un dérivé de l'acide malonique. La fonction alcoolique précédemment protégée est déprotégée, puis oxydée pour donner la fonction carbonyle correspondante, et l'intermédiaire ainsi obtenu est soumis à un processus intramoléculaire, selon une réaction connue de l'homme de l'art sous le nom de

10 condensation de Knoevenagel, pour donner des quinolones carboxylées de formule **Q**, dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène et R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus. La réduction de l'acide en alcool peut être effectuée par un hydrure métallique dans un solvant aprotique inerte à une température comprise entre 0 °C et 50 °C, et de préférence par l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane à température ambiante. La protection de l'alcool benzylique

15 intermédiaire peut être effectuée selon des méthodes générales connues de l'homme de l'art (Greene T, et coll., "*Protective groups in Organic Synthesis*", 2nd edition, Wiley, New-York, 1991) ou encore avec un chlorure de silyle en présence d'une base, dans un solvant aprotique à une température comprise entre 0 °C et 50 °C, et de préférence par le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle en présence d'imidazole, dans le diméthylformamide

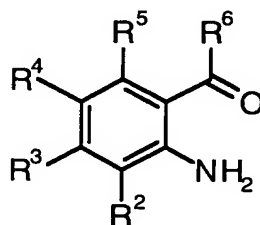
20 à température ambiante. L'acylation peut être effectuée avec un dérivé malonique tel que le chlorure d'éthylmalonyle ou le malonate de méthyle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le toluène, à une température comprise entre 0 °C et 110 °C, et de préférence avec du chlorure d'éthylmalonyle dans l'acétonitrile à

25 température ambiante, en présence de triéthylamine. La déprotection peut être effectuée selon le groupe protecteur de l'alcool benzylique précédemment choisi (Greene, T.), et dans le cas d'éther silylés par une source d'ion fluorure telle que le fluorure de césium, ou de potassium en présence d'un agent de transfert de phase, ou encore le fluorure de tétrabutylammonium, dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane, à une

30 température comprise entre 0 °C et 50 °C, et de préférence à température ambiante. L'oxydation peut être effectué en présence de sels de chrome (VI) portant des ligands pyridyle, par le réactif de Swern, ou encore par le complexe pyridine-trioxyde de soufre dans le diméthyl sulfoxyde en présence de triéthylamine, et de préférence par le dichromate de pyridinium dans le dichlorométhane à température ambiante. La

35 condensation de Knoevenagel intramoléculaire peut s'effectuer spontanément ou en solution en présence d'une base, et de préférence dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine à température ambiante.

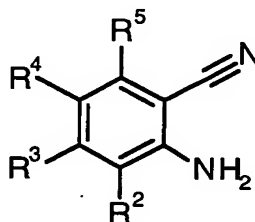
Les composés de formule Q, dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'aminocétones de formule



S

- 5 dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, selon le procédé suivant : une aminocétone S est acylée avec un dérivé de l'acide malonique et l'intermédiaire ainsi obtenu est soumis à un processus intramoléculaire, selon une réaction connue de l'homme de l'art sous le nom de condensation de Knoevenagel, pour donner des quinolones carboxylées de formule Q. L'acylation peut être effectuée avec un
- 10 dérivé malonique tel que le chlorure d'éthylmalonyle ou le malonate de méthyle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la 4-diméthylamino-pyridine, dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le toluène, à une température comprise entre 0 °C et 110 °C, et de préférence avec du chlorure d'éthylmalonyle dans l'acétonitrile à température ambiante, en présence de triéthylamine.
- 15 La condensation de Knoevenagel intramoléculaire peut s'effectuer spontanément ou en solution en présence d'une base, et de préférence dans l'acétonitrile en présence d'éthylate de sodium à température ambiante.

Les aminocétones de formule S, dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir de benzonitriles orto-aminés de formule



20

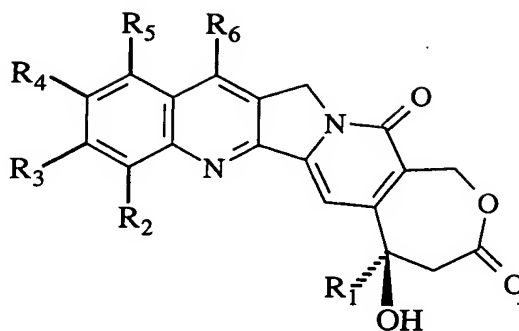
dans laquelle R₂, R₃, R₄ et R₅ ont la signification indiquée ci-dessus, par traitement par avec un réactif de Grignard de formule R₆-MgX, où X est un halogène et R₆ a la signification ci-dessus, selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

- Les aminocétones de formule S, dans laquelle R₆ est un radical aryle et R₂, R₃, R₄ et R₅ ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'acides
- 25

anthraniliques de formule **R** décrite ci-dessus, par traitement par du chlorure de benzoyle au reflux pour donner une benzoxazone qui peut être transformée en présence d'un réactif de Grignard de formule $R_6\text{-MgX}$, où X est un halogène et R_6 est un radical aryle en la benzophénone ortho-aminée correspondante, laquelle peut être débenzoylée par des réactifs tels que, par exemple, le bromure d'hydrogène en solution dans l'eau ou dans l'acide acétique glacial.

- Les aminocétone de formule **S**, dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'anilines de formule **P** dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, selon le procédé suivant:
- 10 L'atome d'azote d'une aniline de formule **P** est acylée avec un agent conférant un caractère ortho-directeur dans la réaction de métallation des aryles, et le composé ainsi obtenu est métallé, puis traité par un aldéhyde de formule $R_6\text{-CHO}$ dans laquelle R_6 a la signification ci-dessus. Le procédé est alors complété par une oxydation de l'intermédiaire alcoolique ainsi obtenue puis par une libération de la fonction azotée pour
- 15 donner une aminocétone de formule **S**. Pour ce procédé, le passage à la fonction ortho-directrice peut être obtenue par traitement d'une aniline **P** avec un agent "bocant", et de préférence par le dicarbonate de di-*tert*-butyle dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane, le dioxane ou le diméthoxyéthane à la température de reflux. La métallation peut être obtenue par traitement avec un réactif lithié tel que le *tert*-butyllithium, le *sec*-butyllithium, le mésityllithium, ou, en présence de tétraméthyl-éthylènediamine, le *n*-butyllithium, et de préférence le *n*-butyllithium en présence de tétraméthyl-éthylènediamine, dans un solvant aprotique tel que tétrahydrofurane, le dioxane ou le diméthoxyéthane, à une température comprise entre $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'oxydation peut être effectuée en présence de sels de chrome (VI) portant des ligands
- 25 pyridyle, par le réactif de Swern, ou encore par le complexe pyridine-trioxyde de soufre dans le diméthylsulfoxyde en présence de triéthylamine, et de préférence par le dichromate de pyridinium dans le dichlorométhane au reflux. La fonction azotée peut être obtenue par un traitement en milieu acide, et de préférence par l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante.
- 30 Des analogues des composés intermédiaires du type de **N** ont été décrits précédemment et en particulier dans la demande PCT WO 95/05427.

Les composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R₁ représente un radical alkyle inférieur ;

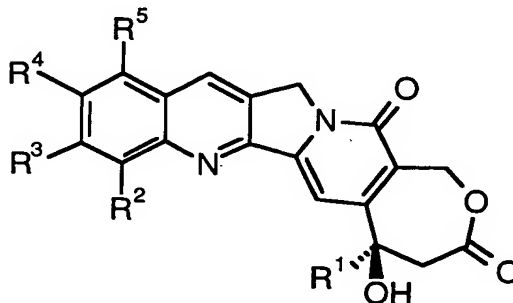
5 R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;

R₆ représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12
atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur,
hydroxy alkyle inférieur, nitro ou (CH₂)_mSiR₇R₈R₉, ou encore un
radical aryle ou aryle alkyle inférieur substitué ou non substitué, dans
10 lesquels le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un
atome halogène ;

R₇, R₈ et R₉ représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou
ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

15 peuvent aussi être obtenus par un procédé nouveau, caractérisé en ce que l'on traite un
composé de formule



(IV)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, dans un milieu fortement acide, en présence d'un sel de fer (III) et d'un précurseur du radical libre R_6^\bullet , par une solution contenant des radicaux hydroxyde ou alkoxyde.

- Bien que l'art antérieur fasse mention de l'application d'une réaction similaire aux analogues de la camptothécines contenant une α -hydroxylactone (Sawada, S., et coll., *Chem Pharm. Bull.*, (1991), vol. 39, p. 2574) ; demande PCT WO 98/35940), son utilisation pour les analogues de la camptothécines tels que les composés de formule (IV), contenant une β -hydroxylactone, n'a pas été prévue et est inattendue, car en milieu fortement acide une fonction hydroxyle tertiaire et benzylique, en position β par rapport à une fonction carboxylique, est généralement éliminée pour donner l'oléfine correspondante (Nagasawa, et coll. *Heterocycles* 1989, vol. 28, p. 703 ; Kimura, H. et coll., *Chem. Pharm. Bull.* 1982, vol. 30, p. 552 ; Fujita, T. et coll., *J. Appl Chem Biotechnol.* 1982, vol. 32, p. 421 ; Miller, R. E., et coll., *J. Org. Chem.* 1950, vol. 15, p. 89 ; Fieser, L. F., et coll., *J. Am. Chem. Soc.* 1948, vol. 70, p. 3209).
- 15 Dans le procédé ci-dessus, le milieu fortement acide peut être fourni par des acides tels que l'acide trifluoroacétique ou l'acide sulfurique, aqueux ou non-aqueux, et de préférence l'acide sulfurique aqueux, le sel de fer (III) sera de préférence le sulfate de fer (III) heptahydraté, le précurseur de radical libre sera un aldéhyde de formule R_6 -CHO dans lequel R_6 représente un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$, ou encore un arylalkyle inférieur substitué ou non substitué, dans lesquels le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène, et la solution contenant des radicaux hydroxydes ou alkoxydes est fournie par de l'eau oxygénée ou de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle, et de préférence par de l'eau oxygénée à 30 volumes.
- 25 Les composés de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que les composés de la présente invention ont une activité inhibitrice de la topoisomérase I et/ou II et une activité anti-tumorale. L'état de la technique suggère que les composés de l'invention présentent une activité anti-parasitaire et/ou anti-virale. Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans
- 30 différentes applications thérapeutiques.

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

- Les composés peuvent inhiber la topoisomérase, par exemple de type I et/ou II, chez un patient, par exemple un mammifère tel que l'homme, par administration à ce patient d'une
- 35 quantité thérapeutiquement efficace d'un des composés de l'invention.

Les composés de l'invention possèdent une activité anti-tumorale. Ils peuvent être utilisés pour le traitement des tumeurs, par exemple des tumeurs exprimant une topoisomérase, chez un patient par administration audit patient d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un des composés de l'invention. Des exemples de tumeurs ou de cancers comprennent
5 les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du poumon, du colon, du sein, du cervix uteri, du corpus endométrium, des ovaires, de la prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, par exemple les mélanomes, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la
10 leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin, les myélomes multiples et autres.

Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des infections parasitiques par l'inhibition des hémoflagellates (par exemple dans la trypanosomie ou les infections leishmania) ou par inhibition de la plasmodie (comme par exemple dans la malaria), mais
15 aussi le traitement des infections ou maladies virales.

Ces propriétés rendent les composés de l'invention aptes à une utilisation pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de l'invention, et notamment les produits de formules générales (I) ou (II) telles que définies ci-dessus. L'invention concerne de même les compositions
20 pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable suivant le mode
25 d'administration choisie (par exemple orale, intraveineuse, intrapéritonéales, intramusculaires, trans-dermique ou sous-cutanée). La composition pharmaceutique (par exemple thérapeutique) peut être sous forme solide, liquide, de liposomes ou de micelles lipidiques.

La composition pharmaceutique peut être sous forme solide comme, par exemple, les
30 poudres, pilules, granules, comprimés, liposomes, gélules ou suppositoires. La pilule, le comprimé ou la gélule peuvent être revêtus d'une substance capable de protéger la composition de l'action de l'acide gastrique ou des enzymes dans l'estomac du sujet pendant une période de temps suffisante pour permettre à cette composition de passer non digérée dans l'intestin grêle de ce dernier. Le composé peut aussi être administré
35 localement, par exemple à l'emplacement même de la tumeur. Le composé peut aussi être

administré selon le processus de la libération prolongée (par exemple une composition à libération prolongée ou une pompe d'infusion). Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le carbonate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire. Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent donc également se présenter sous forme liquide comme, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou une formulation à libération prolongée. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols tel que le polyéthylène glycol, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'invention a également pour objet l'utilisation des composés de l'invention pour la préparation de médicaments destinés à inhiber les topoisomérases, et plus particulièrement les topoisomérases de type I ou de type II, de médicaments destinés à traiter les tumeurs, de médicaments destinés à traiter les infections parasitaires, ainsi que de médicaments destinés à traiter des infections ou maladies virales.

La dose d'un composé selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnés ici sont incorporés par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

PARTIE EXPÉRIMENTALE :

Exemple 1 : (5R)-5-éthyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione

Etape 1a. (3R)- 3-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoate de quinidinium.

Du 3-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-3-hydroxy-pentanoate de *tert*-butyle (obtenu selon la méthode décrite dans la demande de brevet PCT WO 97/00876 ; 40 g ; 100 mmol) est traité par de l'acide trifluoroacétique (150 ml) et le milieu réactionnel est agité pendant 18 h à 20 °C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu, repris par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (200 ml), est lavé au dichlorométhane (2 x 100 ml) et la solution résultante est acidifiée à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique 6 N, puis extraite au dichlorométhane (2 x 200 ml). Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. La solution est séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée. L'acide racémique ainsi obtenu (31,1 g ; 90 mmol), repris dans l'alcool isopropylique (30 ml), est traité par une solution de quinidine (29,2 g ; 90 mmol) dans l'alcool isopropylique (30 ml), et le mélange résultant est agité à 50 °C jusqu'à dissolution complète. On laisse alors la température redescendre à 40 °C, l'agitation est arrêtée et on laisse refroidir à température ambiante. Le milieu est amené à 0 °C sans agitation puis maintenu à cette température pendant 16 h. On laisse ensuite la température remonter jusqu'à 20 °C et on agite jusqu'à cristallisation. Le milieu est dilué par de l'alcool isopropylique puis filtré. Le précipité est rincé par de l'alcool isopropylique. Le sel dextrogyre précipite alors que le sel lévogyre reste en solution dans l'alcool isopropylique. On recueille le filtrat qui est concentré pour donner le produit attendu. Une analyse par HPLC (colonne CHIRAL-AGP 5 μ (10 cm x 4 mm) éluée par un mélange alcool isopropylique/eau/tampon phosphate pH 6,5 30/920/50, à un débit de 1,2 ml/min, détection UV à 280 nm) révèle des temps de rétention de 6,4 min pour le sel lévogyre et de 2,8 min pour le sel dextrogyre et un rapport diastéréoisomérique de 83/17.

Etape 1b : (5R)-5-éthyl-5-hydroxy-1,3,4,5,8,9-hexahydrooxépino[3,4-c]pyridin-3,9-dione, ou (+)-EHHOPD.

Le résidu obtenu à l'étape 1a est agité pendant 16 h à 20 °C dans un mélange de dichlorométhane (270 ml) et d'acide chlorhydrique 1N (270 ml). Après décantation, la phase organique est concentrée, et le résidu est repris dans du méthanol (87 ml) pour être engagé dans la phase suivante. Cette solution est coulée sous azote sur du Palladium à 10% sur charbon humide à 50% (27,7 g ; 13 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 5 min, puis est coulée une solution de formiate d'ammonium (11,5 g ; 183 mmol) dans du méthanol (135 ml). Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min en laissant la température évoluer, puis il est chauffé à 40 °C pendant 30 min. Le milieu est alors filtré sur lit de Clarcel et concentré. On coule du toluène (40 ml) que l'on évapore, et cette opération est répétée afin d'éliminer les traces de méthanol. Le résidu, repris dans du tétrahydrofurane (45 ml), est traité par une solution de dicyclohexylcarbodiimide (7,18 g ; 34,5 mmol) dans du tétrahydrofurane (20 ml). Le

milieu réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 1 h, puis ramené à 20 °C, et la dicyclohexylurée est filtrée. Le filtrat est concentré à sec et le résidu, repris dans de l'acétonitrile (46 ml), est traité par de l'iodure de sodium (6,0 g ; 40,5 mmol) et du chlorure de triméthylsilyle (5,13 ml ; 40,5 mmol). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 5 h, puis additionné d'acétonitrile (28 ml) et d'eau (5,6 ml). Le précipité obtenu est recueilli par filtration, puis repris dans de l'eau (10 ml), et le mélange obtenu est neutralisé à l'aide d'une solution d'ammoniaque. Le précipité est recueilli par filtration puis repris dans de l'acétone (40 ml) à laquelle on ajoute de l'eau (150 ml). Les cristaux formés sont recueillis par filtration et séchés pour donner 3 g de (+)-EHHOPD avec une proportion énantiomérique de 99,4/0,6.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,8 (t, 3H) ; 1,65 (m, 2H) ; 3,00-3,35 (q, 2H) ; 5,3 (q, 2H) ; 5,7 (s, 1H) ; 6,35 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 11,7 (s, 1H).

Etape 1c : 2-amino-6-fluorophénylméthanol.

Une solution sous argon d'acide 2-amino-6-fluorobenzoïque (5 g ; 32 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (100 ml) est traitée à température ambiante par de l'hydru de lithialuminium (1M dans le tétrahydrofurane ; 64 ml ; 64 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h, puis hydrolysé à 0 °C par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (100 ml). Le mélange résultant est extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 70 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés pour donner 3,8 g du produit désiré, un solide blanc (P_f : 93 °C).

IR (KBr) : 784, 1001, 1471, 1591, 1621 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 4,44 (dd, 2H) ; 4,93 (t, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 6,27 (t, 1H) ; 6,45 (d, 1H) ; 6,96 (q, 1H).

Etape 1d : 2-(3-fluoro-2-hydroxyméthylphénylcarbamoyl)acétate d'éthyle.

Une solution d'aminobenzylalcool (obtenue à l'étape 1c ; 3,8 g ; 27 mmol) et d'imidazole (4,3 g ; 64 mmol) dans du *N,N*-diméthylformamide (52 ml) est traitée par du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (8,37 ml ; 32 mmol). Le mélange résultant est agité pendant 2h à température ambiante, puis est additionné d'eau (100 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 60 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. L'intermédiaire silylé ainsi obtenu (10 g) est repris dans l'acétonitrile (52 ml), puis de la triéthylamine (4,5 ml ; 32,4 mmol) est ajoutée à la solution, et le mélange résultant est traité au goutte à goutte par du chlorure d'éthylmalonyle (4,15 ml ;

32,4 mmol). Le mélange résultant est agité pendant 2 h à température ambiante, puis additionné d'eau (100 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 60ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. Le résidu (16 g) est repris au tétrahydrofurane (50 ml) et traité au goutte à goutte par du fluorure de tétrabutylammonium (1M dans le tétrahydrofurane ; 27 ml ; 27 mmol). Le mélange résultant est agité pendant 1 h à température ambiante, puis est additionné d'eau (100 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 60 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. La purification du résidu par chromatographie à moyenne pression (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) donne 4,8 g d'un solide blanc (P_f : 91 °C).

IR (KBr) : 1472, 1542, 1589, 1657, 1719, 3286, 3482 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 1,19 (t, 3H) ; 3,54 (s, 2H) ; 4,14 (q, 2H) ; 4,55 (dd, 2H) ; 5,21 (t, 1H) ; 6,97 (t, 1H) ; 7,31 (dd, 1H) ; 7,53 (d, 1H).

Etape 1e : 5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle.

Une solution de dérivé malonique (obtenu à l'étape 1d ; 4,8 g ; 19 mmol) dans du dichlorométhane (280 ml) est traitée par du dichromate de pyridinium (8,3 g ; 22 mmol). La suspension résultant est agitée pendant 4 h à température ambiante, puis traitée avec de la triéthylamine (30 ml ; 220 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h, puis concentré sous pression réduite. La purification du résidu par chromatographie à moyenne pression (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) donne 2,1 g d'un solide jaune (P_f : 180 °C).

IR (KBr) : 1441, 1498, 1655, 1747 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 1,31 (t, 3H) ; 4,28 (q, 2H) ; 7,06 (t, 1H) ; 7,16 (d, 1H) ; 7,61 (dd, 1H) ; 8,43 (s, 1H) ; 12,27 (s, 1H).

Etape 1f : 2-chloro-5-fluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle.

La quinolone (obtenue à l'étape 1e ; 2,1 g) est chauffée à 80 °C dans de l'oxychlorure de phosphore (14 ml) jusqu'à réaction complète (contrôle CCM: SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5). La solution résultante est alors concentrée sous pression réduite et le résidu est repris à l'eau. Le précipité ainsi formé est recueilli par filtration, lavé à l'eau jusqu'à pH neutre, et séché sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore pour donner 1,8 g d'un solide blanc (P_f : 97 °C).

IR (KBr) : 1268, 1631, 1723 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 1,38 (t, 3H) ; 4,42 (q, 2H) ; 7,60 (t, 1H) ; 7,89 (d, 1H) ; 7,97 (dd, 1H) ; 8,92 (s, 1H).

Etape 1g : 2-chloro-5-fluoro-3-quinolylméthanol.

Une solution de quinoléinecarboxylate (obtenu à l'étape 1f ; 1,8 g ; 6,7 mmol) dans du dichlorométhane (40 ml) sous argon est traitée au goutte à goutte par de l'hydru-
5 de diisobutylaluminium (1M dans le dichlorométhane ; 20 ml ; 20 mmol) à une température maintenue à 10 °C par un bain d'eau glacée. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante, puis versé sur une solution de tartrate de sodium et de potassium à 20% (200 ml). Le mélange résultant est agité vigoureusement pendant 1 h, puis filtré sur célite. Le filtrat est extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml). Les extraits combinés
10 sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. La purification du résidu par chromatographie à moyenne pression (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 98/2) donne 450 mg d'un solide blanc (P_f : 176 °C).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 4,71 (d, 2H) ; 5,78 (t, 3H) ; 7,51 (t, 1H) ; 7,75-7,83 (m, 2H) ; 8,50 (s, 1H).

15 Etape 1h : (5R)-5-éthyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

Une solution de quinolylméthanol (obtenu à l'étape 1g ; 422 mg ; 2 mmol), de (+)-EHHOPD (obtenu à l'étape 1b ; 446 mg ; 2 mmol) et de triphénylphosphine (592 mg ; 2,2 mmol) dans du N,N-diméthylformamide (8 ml) est traitée au goutte à
20 goutte par de l'azodicarboxylate d'isopropyle (0,43 ml ; 2,2 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 16 h à température ambiante, puis additionné d'eau (100 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu est purifié par
25 chromatographie à moyenne pression (SiO₂, AcOEt/heptane, 30/70). Un mélange sous argon de l'intermédiaire obtenu (325 mg ; 0,78 mmol), de triphénylphosphine (42 mg ; 0,156 mmol), d'acétate de potassium (114 mg ; 1,17 mmol), de bromure de tétrabutylammonium (276 mg ; 0,86 mmol) et d'acétate de palladium (0,078 mmol) est porté au reflux dans de l'acétonitrile anhydre pendant 16 h, puis refroidi à température
30 ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie à moyenne pression (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 5/95) pour donner 80 mg du solide attendu (P_f > 250 °C).

IR (KBr) : 1659, 1734, 3386 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ;
35 5,28 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,43 (s, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,85 (q, 1H) ; 8,01 (d, 1H) ; 8,82 (s, 1H).

Exemple 2 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione

Ce composé est obtenu en appliquant à l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque les étapes 1c à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$).

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H); 1,84 (q, 2H); 3,04 (d, 1H); 3,47 (d, 1H); 5,24 (s, 2H); 5,39 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,65 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,22 (dd, 1H); 8,71 (s, 1H).

Exemple 3 : (5*R*)-5-éthyl-8-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione

- 10 Ce composé est obtenu en appliquant à l'acide 2-amino-3-fluorobenzoïque (préparé selon Muchowski, et coll., *J. Org. Chem.*, vol. 45, p. 4798) les étapes 1c à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr) : 1659, 1731, 3344 cm^{-1} .

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,88 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,44 (s, 1H) ; 7,69 (m, 2H) ; 7,96 (m, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

Exemple 4 : (5*R*)-12-benzyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione

Etape 4a : 1-(2-aminophényl)-2-phényl-1-éthanone.

- 20 Une solution de 2-aminobenzonitrile (4,25 g, 36 mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (40 ml) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ est traitée sous argon par du chlorure de benzylmagnésium (2M dans le tétrahydrofurane ; 50 ml ; 100 mmol). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1h à température ambiante, puis hydrolysé à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ par l'ajout d'acide chlorhydrique à 10%, agité pendant 1 h, et neutralisé avec de la soude. Le mélange
- 25 résultant est extrait à l'acétate d'éthyle. Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés pour donner 3,5 g du produit désiré, sous la forme d'un solide blanc (P_f : $100\text{-}101\text{ }^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr) : 1469, 1612, 1725 cm^{-1}

- 30 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 4,25 (s, 2H) ; 6,53 (t, 1H) ; 6,74 (d, 1H) ; 7,2-7,35 (m, 8H) ; 7,90 (d, 1H).

Etape 4b : 4-benzyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle.

Une solution d'amino-cétone (obtenue à l'étape 4a ; 13,5 g ; 16 mmol) et de triéthylamine (3,9 ml, 28 mmol) dans l'acétonitrile (66 ml) est traitée à 10 °C au goutte à goutte par du chlorure d'éthylmalonyl (3,64 ml ; 28 mmol). Le milieu réactionnel est agité 16 h à température ambiante, puis traité avec de l'éthoxyde de sodium, obtenu par dissolution de sodium (0,4 g ; 17 mmol) dans l'éthanol (25 ml). Le mélange résultant est agité pendant 16 h à température ambiante, puis de l'eau est ajoutée (200 ml) et on extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. Le résidu est repris à l'éther éthylique pour donner un précipité qui est recueilli par filtration, séché sous pression réduite à 50 °C, pour donner le solide attendu (P_f : 230 °C).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 1,19 (t, 3H) ; 4,17 (s, 2H) ; 4,27 (q, 2H) ; 7,13 (t, 1H) ; 7,15-7,20 (m, 1H) ; 7,20-7,40 (m, 5H) ; 7,49 (t, 1H) ; 7,69 (d, 1H) ; 12,15 (s, 1H).

Etape 4c : (5R)-12-benzyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

On applique à la quinolone obtenue selon l'étape 4b les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide (P_f > 250 °C).

IR (KBr) : 1578, 1655, 1751 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 4,65 (d, 1H) ; 4,70 (d, 1H) ; 5,20 (d, 1H) ; 5,25 (d, 1H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,15 – 7,30 (m, 5H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,67 (t, 1H) ; 7,83 (t, 1H) ; 8,16 (d, 1H) ; 8,28 (d, 1H).

Exemple 5 : (5R)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure de *n*-butylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide (P_f 220-221 °C).

IR (KBr) : 1611; 1655; 1725 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 0,96 (t, 3H) ; 1,49 (q, 2H) ; 1,67 (q, 2H) ; 1,86 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,19 (t, 2H) ; 3,49 (d, 1H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,14 (d, 1H) ; 8,26 (d, 1H).

Exemple 6 : (5*R*)-5,12-diéthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure d'éthylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire
5 à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 280\text{ }^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr) : 1652, 1758, 3329 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,31 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 3,04 (d, 1H) ;
3,24 (q, 2H) ; 3,54 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,36 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ;
10 6,06 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,28 (d, 1H).

Exemple 7 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite la 2-aminophényl-phénylméthanone selon une procédure similaire à l'étape 4b.
On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1
15 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ;
5,09 (s, 2H) ; 5,38 (d, 1H) ; 5,50 (d, 1H) ; 6,07 (s, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ;
7,60 – 7,75 (m, 6H) ; 7,82 (d, 1H) ; 7,90 (t, 1H) ; 8,25 (d, 1H).

Exemple 8 : (5*R*)-12-cyclohexyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite le 2-aminobenzonitrile par du chlorure de cyclohexylmagnésium selon une
procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure
similaire à celle de l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du
25 mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr) : 1655, 1728, 3500 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,42 (t, 1H) ; 1,59 (t, 2H) ; 1,84 (m, 9H) ;
3,04 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 3,69 (m, 1H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,40 (s, 2H) ;
5,53 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,70 (t, 1H) ; 7,83 (t, 1H) ;
30 8,13 (d, 1H) ; 8,37 (s, 1H).

Exemple 9 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(4-méthylphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite la 2-aminophényl-4-méthylphénylméthanone selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 280^\circ\text{C}$).

IR (KBr) : 1655, 1754, 3407 cm^{-1} .

5 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,47 (s, 3H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 5,07 (d, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,49 (d, 1H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,54 (m, 2H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,22 (d, 1H).

10 **Exemple 10 : (5R)-10-chloro-5-éthyl-12-(2-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

On traite la 2-amino-5-chlorophényl-2-fluorophénylméthanone selon une procédure similaire à celle de l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250^\circ\text{C}$).

15 IR (KBr) : 1656, 1744, 3397 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,93 (d, 1H) ; 5,17 (d, 1H) ; 5,37 (d, 1H) ; 5,49 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,46 (s, 1H) ; 7,50 – 7,65 (m, 3H) ; 7,65 – 7,80 (m, 2H) ; 7,91 (d, 1H) ; 8,27 (d, 1H).

20 **Exemple 11 : (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione**

Etape 11a : 6,7-difluoro-2-phényl-4H-benzo[d][3,1]oxazine-4-one.

25 Un mélange d'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque (3,46 g ; 20 mmol) et de chlorure de benzoyle (56 ml ; 480 mmol) est porté au reflux pendant 16 h, puis versé sur une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (200 ml) et agité à 80°C pendant 2 h. Le mélange résultant est extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu est repris à
30 l'éther éthylique et le précipité ainsi formé est recueilli par filtration, lavé à l'éther éthylique, et séché sous pression réduite pour donner 3,2 g d'un solide blanc (P_f : 154°C).

IR (KBr) : 1613, 1657, 3341, 3467 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 7,5-7,8 (m, 3H) ; 7,8-7,9 (m, 1H) ; 8,1-8,3 (m, 1H).

Etape 11b : 2-benzoyl-4,5-difluoro-1-phénylcarboxamidobenzène.

Une suspension de benzoxazine (obtenue selon l'étape 11a ; 6,78 g ; 26 mmol) dans du dichlorométhane (260 ml) est traitée au goutte à goutte sous argon à -78°C par du bromure de phénylmagnésium (3M dans l'éther éthylique ; 22 ml ; 66 mmol). Le mélange résultant est agité à -78°C pendant 1 h, puis hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (200 ml) et extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu repris à l'éther isopropylique donne des cristaux blancs qui sont recueillis par filtration et séchés. On obtient 7,3 g de produit (P_f : $58-59^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr) : 1423, 1537, 1599, 1682 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 7,4-7,6 (m, 9H) ; 7,69 (d, 2H) ; 7,88 (dd, 1H).

Etape 11c : 2-amino-4,5-difluorophényl-phénylméthanone.

Une solution de d'amino-cétone *N*-benzoylée (obtenue selon l'étape 11b ; 7,3 g ; 21,7 mmol) dans l'acide acétique glacial (300 ml) est traitée avec de l'acide bromhydrique à 48% (150 ml) et le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 10 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange résultant est concentré sous pression réduite, puis repris dans une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (200 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu est repris au pentane et le précipité ainsi formé est recueilli par filtration donner 4 g d'un solide jaune clair (P_f : $100-101^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr) : 1514, 1563, 1645, 3372, 3482 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 6,83 (dd, 1H) ; 7,1-7,4 (m, 3H) ; 7,5-7,7 (m, 5H).

Etape 11d : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'aminocétone obtenue à l'étape 11c selon une procédure similaire à celle de l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr) : 1659, 1734, 3386 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,80 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,00 (d, 1H) ; 5,35 (d, 1H) ; 5,48 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,55-7,75 (m, 6H) ; 8,24 (dd, 1H).

Exemple 12 : (5R)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c et l'aminocétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide ($P_f > 250^\circ\text{C}$).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,00 (d, 1H) ; 5,08 (d, 1H) ; 5,37 (d, 1H) ; 5,49 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,43 (s, 1H) ; 7,50 – 7,80 (m, 6H) ; 7,85 (t, 1H) ; 7,96 (d, 1H).

Exemple 13 : (5R)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione

Etape 13a : N-(3,4-difluorophényl)acétamide.

Un mélange de 3,4-difluoroaniline (50 ml ; 500 mmol) et de triéthylamine (70 ml ; 500 mmol) dans du dichlorométhane (1,5 l) est refroidi au moyen d'un bain de glace. De l'anhydride acétique (71,5 ml ; 750 mmol) est ajouté goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante. Le mélange obtenu est ensuite lavé séquentiellement avec de l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium à 10%, et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La fraction organique, séchée sur du sulfate de sodium, est concentrée sous pression réduite. Le résidu est mis en suspension dans du pentane, filtré et séché sous pression réduite pour donner l'anilide attendu, un solide beige (P_f : 126-127,5 $^\circ\text{C}$).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 2,15 (s, 3H) ; 7,10-7,65 (m, 2H) ; 7,65-8,10 (m, 1H) ; 10,30 (pic large, 1H).

Etape 13b : 2-chloro-6,7-difluoro-3-quinoléinecarbaldéhyde.

A un réactif de Vilsmeier, obtenu sous argon avec du *N,N*-diméthylformamide anhydre (34 ml ; 440 mmol) refroidi par un bain de glace, traité au goutte à goutte par de l'oxychlorure de phosphore (103 ml ; 1,1 mol), puis agité pendant 0,5 h avant de laisser la température remonter jusqu'à température ambiante, on ajoute l'acétanilide obtenu selon l'étape 13a (32 g ; 220 mmol). Le mélange ainsi obtenu est agité à 70 $^\circ\text{C}$ durant 16 h, puis refroidi à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors coulé goutte à goutte sur un mélange eau-glace (400 ml), et le mélange résultant est agité pendant 2 h. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau jusqu'à pH neutre, puis séché

sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore pour donner un solide jaune (P_f : 226-229 °C).

IR (KBr): 888, 1061, 1262, 1507, 1691 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ): 8,17 (dd, 1H); 8,39 (dd, 1H); 8,97 (d, 1H);
5 10,34 (d, 1H).

Etape 13c : 2-chloro-6,7-difluoro-3-quinolylméthanol.

Une suspension de quinoléine-carbaldéhyde obtenu selon l'étape 13b (9 g ; 39 mmol) dans du méthanol (400 ml) est traitée par du borohydrure de sodium (2 g ; 53 mmol) à température ambiante pendant 0,5 h. L'excès de borohydrure est détruit par de l'acide
10 acétique (2 ml) et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu, repris dans l'acétate d'éthyle (500 ml), est lavé séquentiellement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10%, avec de l'eau, et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique, séchée sur sulfate de magnésium, est concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans du
15 1,2-dichloroéthane pour donner le quinolylméthanol attendu, un solide beige (P_f : 166,5-167 °C).

IR (KBr): 871, 1038, 1253, 1513 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ): 4,67 (d, 2H); 5,80 (t, 1H); 8,01 (dd, 1H);
8,22 (dd, 1H); 8,48 (s, 1H).

20 **Etape 13d : (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

On traite le quinolylméthanol obtenu à l'étape 13c avec du (+)-EHHOPD selon la procédure de l'étape 1h. On obtient un solide blanc.

IR (KBr): 871, 1261, 1512, 1579, 1654, 1746 cm^{-1} .

25 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ): 0,87 (t, 3H); 1,85 (m, 2H); 3,08 (d, 1H); 3,44 (d, 1H); 5,26 (s, 2H); 5,39 (d, 2H); 5,52 (d, 1H); 5,99 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 8,15 (dd, 1H); 8,23 (dd, 1H); 8,68 (s, 1H).

30 **Etape 13e : (5R)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

Le produit de l'étape 13d (100 mg; 0,25 mmol) est dissous dans un mélange d'eau (1,33 ml) et d'acide sulfurique à 95% (1 ml). On ajoute à cette solution du sulfate de fer (II) heptahydraté (28 mg; 0,10 mmol); du valéraldéhyde (0,17 ml ; 1,60 mmol) et l'on refroidit la solution résultante par un bain de glace. Le milieu réactionnel est alors

traité au goutte à goutte par du peroxyde d'hydrogène à 30% (0,38 ml; 1 mmol); agité pendant 5 h à température ambiante, puis dilué à l'eau (50 ml) et extrait au dichlorométhane (4 x 50 ml). Les extraits combinés sont lavés à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie à moyenne pression (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 5/95) pour donner le solide attendu (P_f > 275 °C).

IR (KBr) : 1656, 1748, 3385 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,85 (t, 3H) ; 0,94 (t, 3H) ; 1,47 (q, 2H) ; 1,64 (m, 2H) ; 1,83 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,16 (m, 2H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 8,13 (m, 1H) ; 8,32 (m, 1H).

Exemple 14 : (5R)-12-benzyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'étape 13d est traité par du phénylacétaldéhyde selon une procédure similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 275 °C (déc.)).

IR (KBr) : 1656, 1707, 1749 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,64 (s, 2H) ; 5,19 (d, 2H) ; 5,38 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,20 (m, 1H) ; 7,26 (m, 4H) ; 7,37 (s, 1H) ; 8,15 (t, 1H) ; 8,31 (t, 1H).

Exemple 15 : (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'étape 13d est traité avec du butyraldéhyde selon une procédure similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 250 °C).

IR (KBr) : 1656, 3425 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,04 (t, 3H) ; 1,70 (q, 2H) ; 1,84 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,15 (t, 2H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 8,12 (m, 1H) ; 8,34 (m, 1H).

Exemple 16 : (5R)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'étape 13d est traité avec du propionaldéhyde selon une procédure similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f > 275 °C).

IR (KBr) : 1656, 1725, 3308 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,28 (t, 3H) ; 1,83 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,19 (q, 2H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 8,15 (m, 1H) ; 8,35 (m, 1H).

5 **Exemple 17 : (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

Le produit de l'étape 13d est traité avec du 3-triméthylsilylpropanal (obtenu suivant Sarkar, T. K., et coll., *Tetrahedron* (1990), vol. 46, p. 1885) selon une procédure
10 similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 276 °C).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,14 (s, 9H) ; 0,86 (m, 5H) ; 1,83 (q, 2H) ; 3,07 (m, 3H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,26 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,34 (s, 1H) ; 8,14 (m, 2H).

15 **Exemple 18 : (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

On procède avec la 3,5-difluoroaniline selon les étapes 13a à 13c et l'on traite le quinolylméthanol ainsi obtenu avec du (+)-EHHOPD selon la procédure de l'étape 1h. On obtient un solide blanc (P_f 227 °C (déc.)).

20 IR (KBr) : 1638, 1748, 3310 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,26 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,70 (t, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 8,82 (s, 1H).

25 **Exemple 19 : (5R)-12-butyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione.**

Le produit de l'exemple 18 est traité avec du valéraldéhyde selon une procédure similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 190 °C).

IR (KBr) : 1657, 1751, 3385 cm^{-1} .

30 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 0,96 (t, 3H) ; 1,49 (q, 2H) ; 1,66 (q, 2H) ; 1,84 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,67 (t, 1H) ; 7,78 (d, 1H).

Exemple 20 : (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'exemple 18 est traité avec du propionaldéhyde selon une procédure
5 similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 255 °C).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,33 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ;
3,29 (m, 2H) ; 3,57 (d, 1H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,35 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ;
6,04 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,69 (m, 1H) ; 7,80 (m, 1H).

Exemple 21 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-
10 1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

La (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino
[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione (obtenue selon la procédure décrite dans la demande de
brevet PCT WO 97/00876) est traitée avec du butyraldéhyde selon une procédure
similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 265 °C (déc.)).

15 IR (KBr) : 1590, 1653, 3287 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (t, 3H) ; 1,06 (t, 3H) ; 1,73 (q, 2H) ; 1,82 (q, 2H) ;
3,06 (d, 1H) ; 3,19 (t, 2H) ; 3,48 (d, 1H) ; 5,24 (s, 2H) ; 5,31 (d, 1H) ;
5,54 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ;
8,15 (d, 1H) ; 8,28 (d, 1H).

20 **Exemple 22 :** (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-
4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-
b]quinoléine-3,15-dione.

La (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino
[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione (obtenue selon la procédure décrite dans la demande de
25 brevet PCT WO 97/00876) est traitée avec du 3-triméthylsilylpropanal (obtenu suivant
Sarkar, T. K., et coll., *Tetrahedron* (1990), vol.46, p. 1885) selon une procédure
similaire à celle de l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f > 250 °C).

IR (KBr) : 1655, 1753, 3420 cm^{-1} .

30 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ) : 0,11 (s, 9H) ; 0,88 (t, 3H) ; 0,91 (m, 2H) ; 1,89 (q, 2H) ;
3,07 (d, 1H) ; 3,12 (m, 2H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,33 (d, 1H) ;
5,41 (d, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,73 (t, 1H) ;
7,82 (t, 1H) ; 8,15 (s, 1H).

Exemple 23 : (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'exemple 2 est traité avec du valéraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu (P_f 235-236 °C).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,86 (t, 3H) ; 0,95 (t, 3H) ; 1,48 (m, 2H) ; 1,67 (m, 2H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,20 (t, 2H) ; 3,46 (d, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,64 (t, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 8,36 (dd, 1H).

Exemple 24 : (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

Le produit de l'exemple 2 est traité avec du propionaldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,86 (t, 3H) ; 1,31 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,22 (q, 2H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,24 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,64 (t, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 8,37 (dd, 1H).

Exemple 25 : (5*R*)-5-Ethyl-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure d'isopentylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus. On obtient un solide (P_f 263 °C).

IR (KBr) : 1655, 1743, 3343 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,00 (d, 6H) ; 1,54 (m, 2H) ; 1,79 (m, 1H) ; 1,82 (m, 2H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,14 (m, 2H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 5,38 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 5,99 (s, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 7,70 (t, 1H) ; 7,82 (t, 1H) ; 8,12 (d, 1H) ; 8,19 (d, 1H).

Exemple 26 : (5*R*)-5-éthyl-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

- 5 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 4-fluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

10 **Exemple 27 :** (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 2,6-difluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

15 **Exemple 28 :** (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

- 20 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 3,5-difluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 29 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

- 25 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 3,4,5-trifluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 30 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 2,4,6-trifluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 31 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 2,3,5,6-tétrafluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 32 : (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 On traite le 2-aminobenzonitrile par du bromure 2,3,4,5,6-pentafluorophénylmagnésium selon une procédure similaire à l'étape 4a et l'amino-cétone résultante est traitée selon une
20 procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 33 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

25 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 4-fluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 34 : (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,6-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

10 **Exemple 35 :** (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,5-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 36 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,4,5-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

25 **Exemple 37 :** (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,4,6-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 38 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,5,6-tétrafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 39 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 On traite l'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,4,5,6-pentafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 40 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 4-fluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

25 **Exemple 41 :** (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,6-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 42 : (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,5-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 43 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,4,5-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 44 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,4,6-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 45 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,5,6-tétrafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 46 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 On traite l'acide 2-amino-4,5-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,4,5,6-pentafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 47 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 4-fluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 48 : (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,6-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 49 : (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,5-difluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 50 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 3,4,5-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 51 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,4,6-trifluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 52 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,5,6-tétrafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 53 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

On traite l'acide 2-amino-4,6-difluorobenzoïque selon une procédure similaire aux étapes 11a à 11c, en employant le bromure de 2,3,4,5,6-pentafluorophénylmagnésium à l'étape 11b, et l'amino-cétone résultante est traitée selon une procédure similaire à l'étape 4b. On applique à la quinolone obtenue les étapes 1f à 1h du mode opératoire de l'exemple 1 ci-dessus.

Exemple 54 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du butyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 55 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du 4,4,4-trifluorobutyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 56 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du 4-méthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 57 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 Le produit de l'exemple 2 est traité avec de l'hexanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 58 : (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

25 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du 3-phénylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 59 : (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 Le produit de l'exemple 2 est traité avec de l'undécanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 60 : (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du 3-cyclohexylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 61 : (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 Le produit de l'exemple 2 est traité avec du 4,4-diméthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 62 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 Le produit de l'étape 13d est traité avec du butyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 63 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 Le produit de l'étape 13d est traité avec du 4,4,4-trifluorobutyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 64 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

25 Le produit de l'étape 13d est traité avec du 4-méthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 65 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 Le produit de l'étape 13d est traité avec de l'hexanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 66 : (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 Le produit de l'étape 13d est traité avec du 3-phénylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 67 : (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 Le produit de l'étape 13d est traité avec de l'undecanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 68 : (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 Le produit de l'étape 13d est traité avec du 3-cyclohexylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 69 : (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 Le produit de l'étape 13d est traité avec du 4,4-diméthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 70 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

25 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du butyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 71 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du 4,4,4-trifluorobutyraldéhyde selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 72 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du 4-méthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 73 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

10 Le produit de l'exemple 18 est traité avec de l'hexanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 74 : (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

15 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du 3-phénylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 75 : (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

20 Le produit de l'exemple 18 est traité avec de l'undécanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 76 : (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

25 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du 3-cyclohexylpropanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

Exemple 77 : (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

30 Le produit de l'exemple 18 est traité avec du 4,4-diméthylpentanal selon une procédure similaire à l'étape 13e pour donner le solide attendu.

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Procédure

Des cellules HT29 d'adénocarcinome de colon humain sont cultivées en mono-couche, à 37 °C dans une atmosphère humidifiée contenant 95% d'air et 5% de CO₂, dans un milieu essentiel modifié de Earle à 4,5 g/l (Gibco, Paisley, Royaume-Uni); complété avec 10% de sérum de veau fœtal inactivé, 2 mM de glutamine, et 50 µg/ml de gentamycine (Gibco, Paisley, Royaume-Uni).

Environ 2000 cellules sontensemencées avec le milieu de culture ci-dessus dans les puits d'une microplaque (96 puits, fond plat) et incubées pendant 24 h. Des solutions dans le *N,N*-diméthyl-acétamide (DMA) de chacun des exemples de l'invention, diluées dans le milieu de culture de façon à ce que la concentration finale de DMA soit de 0,1% (v/v), sont ajoutées aux cultures en plaque, pour obtenir des gammes de concentration finale allant de 1×10^{-13} à 1×10^{-5} M, et les cellules sont incubées pendant 72 h.

Le réactif de marquage WST1, (Boehringer Mannheim, Germany) est alors ajouté dans chaque puit à une concentration finale de 9%, et les cellules sont incubées pendant 2 h à 37 °C. Cette étape permet à la déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes de convertir le sel de tétrazolium orangée WST1 en formazan pourpre. Les solutions colorées résultantes sont quantifiées par détection à double faisceaux (450 et 690 nm) à l'aide d'un spectrophotomètre multi-cuves à balayage.

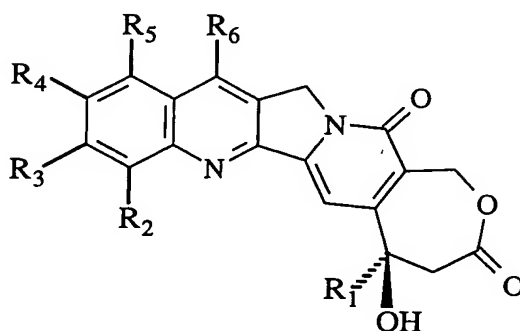
20 *Résultats*

Les résultats consignés dans le tableau qui suit sont exprimées en termes de concentration inhibitrice à 50% (IC₅₀, en nM), accompagnée d'un intervalle de confiance. On appréciera les activités inhibitrices de la prolifération des cellules HT29 d'adénocarcinome de colon humain obtenues avec les exemples de l'invention, ces activités étant, de façon inattendue, supérieures à l'activité du composé de référence, décrit dans la demande de brevet PCT WO 97/000876.

Exemple	substituants (formule générale (I))						activité biologique	
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	IC ₅₀ (nM)	intervalle de confiance
Référence	Et	H	H	H	H	H	30	24 - 39
2	Et	H	F	H	H	H	2,5	1,0 - 7,2
5	Et	H	H	H	H	Bu	16	11 - 23
6	Et	H	H	H	H	Et	12	9 - 14
7	Et	H	H	H	H	Ph	13	8 - 19
9	Et	H	H	H	H	4-Me-Ph	11	8 - 15
11	Et	H	F	F	H	Ph	12	7 - 21
13	Et	H	F	F	H	Bu	8,5	4 - 16
15	Et	H	F	F	H	Pr	11	7 - 17
16	Et	H	F	F	H	Et	2,1	1,5 - 2,7
17	Et	H	F	F	H	(CH ₂) ₂ TMS	5,0	1,7 - 16
18	Et	H	F	H	F	H	2,2	1,4 - 3,3
20	Et	H	F	H	F	Et	8	4,7 - 15
22	Et	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ TMS	8,6	3 - 26
23	Et	H	F	H	H	Bu	9,5	5 - 17
24	Et	H	F	H	H	Et	3,5	2,3 - 5,4

REVENDICATIONS

1. Produit caractérisé en ce qu'il est de formule générale (II) représentée ci-dessous :



(II)

dans laquelle

- 5 R_1 représente un radical alkyle inférieur ;
 R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;
 R_6 représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12
 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur,
 hydroxy alkyle inférieur, nitro ou $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$, ou encore un
 10 radical aryle, ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le
 groupe aryle, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, un
 groupe hydroxy ou un atome halogène ;
 R_7, R_8 et R_9 représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou
 ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;
 15 m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

étant entendu que lorsque R_2 représente H, R_6 représente un radical $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$
 ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 7 à 12 atomes de carbone ;

ou sel dudit produit.

20 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_6 représente un radical
 $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$.

3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R_1 représente un radical
 éthyle.

4. Produit caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des produits suivants :

- (5*R*)-5-éthyl-11-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-8-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-benzyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5,12-diéthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-cyclohexyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(4-méthylphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-10-chloro-5-éthyl-12-(2-fluorophényl)-5-hydroxy-12-(4-méthylphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-benzyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-12-(4-fluorophényl)-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-(2,6-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(3,5-difluorophényl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,4,5-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,4,6-trifluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,5,6-tétrafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 30 - (5*R*)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

- (5R)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-isopentyl-4,5,13,15-tétrahydro-10 1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-pentyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-12-phénéthyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5R)-12-décyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-(2-cyclohexyléthyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-(3,3-diméthylbutyl)-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-20 1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

ou d'un sel dudit produit.

5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des produits suivants :

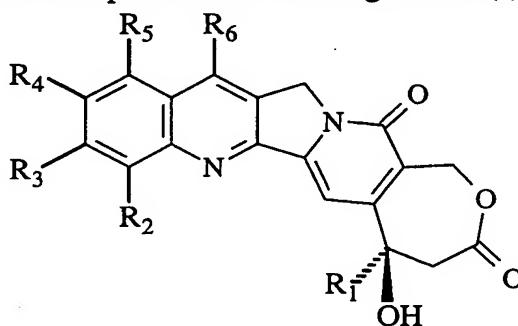
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5*R*)-5,12-diéthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 - (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- (5*R*)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;
- 25 - (5*R*)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

ou d'un sel dudit produit.

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des produits suivants :

- (5R)-12-butyl-5-éthyl-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- 5 - (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-phényl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-butyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-propyl-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- 10 - (5R)-5,12-diéthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- 15 - (5R)-5,12-diéthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-12-butyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- (5R)-5,12-diéthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1H,3H-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15-dione ;
- 20 ou d'un sel dudit produit.

7. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I),



(I)

dans laquelle

R_1 représente un radical alkyle inférieur ;

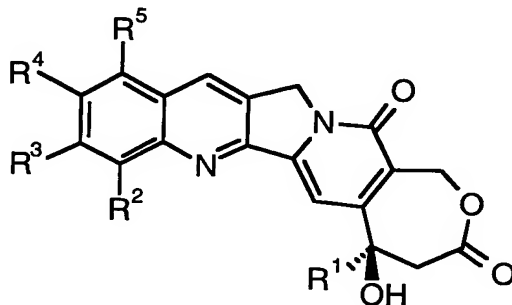
R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;

R_6 représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro ou $(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$, ou encore un radical aryle, ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le groupe aryle, dans lesquels le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;

R_7, R_8 et R_9 représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule



(IV)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, dans un milieu fortement acide, en présence d'un sel de fer (III) et d'un précurseur du radical libre R_6^{\cdot} , de préférence R_6-CHO , par une solution contenant des radicaux hydroxyde ou alkoxyde.

8. A titre de médicament, produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit .

9. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 6.

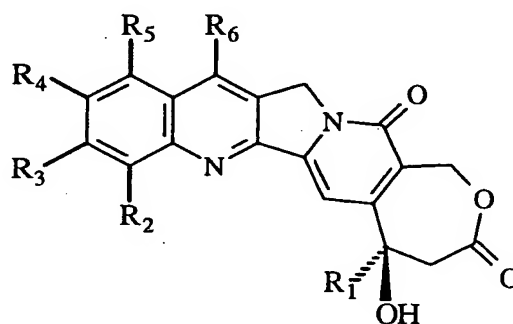
10. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments antitumoraux.

11. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments antiviraux.

12. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments antiparasitaires.

La présente demande a pour objet une nouvelle famille d'analogues β -hydroxylactoniques de la camptothécine de formule générale (I) décrite plus loin. Elle a aussi pour objet des nouveaux analogues β -hydroxylactoniques de la camptothécine dont l'activité biologique, exprimée par exemple en termes de concentrations inhibitrices de la prolifération de colonies cellulaires tumorales, est, de façon inattendue, supérieure à l'activité des composés déjà connus. Enfin, elle a pour objet les composés précédemment cités à titre de médicaments, leur utilisation pour fabriquer des médicaments ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant.

L'invention concerne tout d'abord les composés de formule générale (I)



(I)

dans laquelle

R₁ représente un radical alkyle inférieur ;

R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;

R₆ représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro ou (CH₂)_mSiR₇R₈R₉, ou encore un radical aryle, ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le groupe aryle, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;

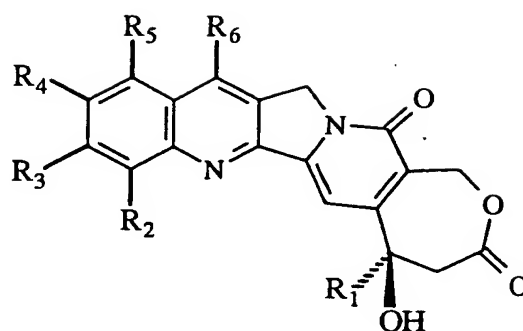
R₇, R₈ et R₉ représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

étant entendu que lorsque R₃ et R₄ représentent deux atomes de fluor ou deux atomes d'hydrogène, R₆ ne représente pas H ;

ou les sels de ces derniers.

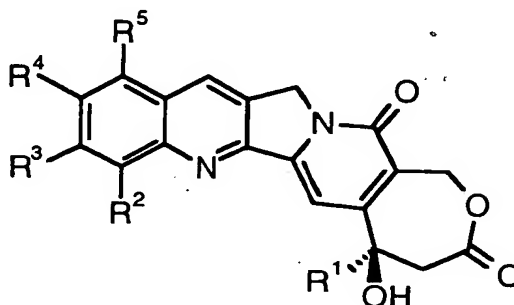
Les composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

- R_1 représente un radical alkyle inférieur ;
- 5 R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent, indépendamment, H ou un atome halogène ;
- R_6 représente H, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro ou $(CH_2)_m SiR_7R_8R_9$, ou encore un radical aryle ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué sur le
- 10 groupe aryle, dans lesquels le substituant est un alkyle inférieur, un groupe hydroxy ou un atome halogène ;
- R_7, R_8 et R_9 représentent, indépendamment, H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;
- 15 peuvent aussi être obtenus par un procédé nouveau, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule



(IV)

